



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 209/42, 401/12, 403/06, A61K 31/40, 31/47		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/15501
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. April 1999 (01.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05300		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. August 1998 (20.08.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 42 263.2 25. September 1997 (25.09.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).			
(72) Erfinder: REICHERT, Dietmar; Elsavastrasse 79, D-63863 Eschau (DE). KUTSCHER, Bernhard; Stresemannstrasse 9, D-63477 Maintal (DE). SZELENYI, Stefan; Händelstrasse 32, D-90571 Schwaig (DE). POPPE, Hildegard; Kieler Strasse 6, D-01109 Dresden (DE). QUINKERT, Gerhard; Schauinsland 32, D-61479 Glashütten (DE). BRUNE, Kay; Weiherackerweg 17, D-91080 Marloffstein (DE). BANG, Holger; Campingstrasse 2, D-91056 Erlangen (DE). DEPPE, Holger; Stargarder Strasse 9, D-60388 Frankfurt am Main (DE).			
(54) Title: SPECIFIC IMMUNOPHILIN LIGANDS USEFUL AS ANTI-ASTHMATIC, ANTI-ALLERGIC, ANTI-RHEUMATIC, IMMUNOSUPPRESSIVE, ANTIPSORIATIC AND NEUROPROTECTIVE AGENTS			
(54) Bezeichnung: SPEZIFISCHE IMMUNOPHILIN-LIGANDEN ALS ANTIASTHMATIKA, ANTIALLERGIKA, ANTIRHEUMATIKA, IMMUNSUPPRESSIVA, ANTIPSORIATIKA, NEUROPROTEKTIVA			
(57) Abstract			
<p>New specific immunophilin ligands of general formula (I) have anti-asthmatic, anti-allergic, anti-rheumatic, anti-inflammatory, immunosuppressive, anti-psoriatic and neuroprotective effects and are suitable for preparing medicaments.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die neuen spezifischen Immunophilin-Liganden der allgemeinen Formel (I) besitzen antiasthmatische, antiallergische, antirheumatische, antientzündliche, immunosuppressive, antipsoriatische und neuroprotektive Wirkung und eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln.</p>			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			

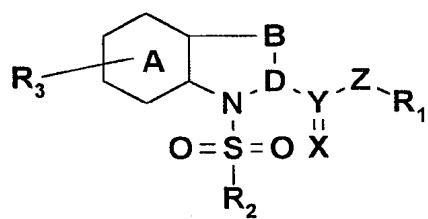
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederrlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korca	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

SPEZIFISCHE IMMUNOPHILIN-LIGANDEN ALS ANTIASTHMATIKA, ANTIALLERGIKA,
ANTIRHEUMATIKA, IMMUNSUPPRESSIVA, ANTIPSORIATIKA, NEUROPROTEKTIVA

Die Erfindung betrifft neue spezifische Immunophilin-Liganden der Formel



Die Reste R₁, R₂, R₃, X, Y, Z, A, B, und D haben folgende Bedeutung:

R₁ = Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-gruppen, Trifluor-methylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxy-gruppen, Benzyloxygruppen Amino-gruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann.

R₁ kann außerdem der Aminrest von folgenden Aminosäuremethylestern sein: Histidin, Leucin, Valin, Serin(Bzl), Threonin, Pipecolinsäure, 4-Piperidincarbonsäure, 3-Piperidincarbonsäure, ϵ -NH₂-Lysin, ϵ -Z-NH-Lysin, ϵ -

(2CI-Z)-NH-Lysin, 2-Pyridylalanin, Phenylalanin, Tryptophan, Glutaminsäure, Arginin(Tos), Asparagin, Citrullin, Homocitrullin, Ornithin, Thiazolcarbonsäure, Prolin, 2-Indolin-carbonsäure, Octahydindolincarbonsäure, Tetrahydroiso-chinolincarbonsäure, 5-Aminovaleriansäure, 8-Aminooctansäure.

R_2 = Wasserstoff, (C_1-C_{12}) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann. Dieser Phenylring kann selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_6) -Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-gruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxy-gruppen, Benzyloxygruppen Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, oder durch mono- bi- oder tricyclischen Aryl- oder Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O bzw. durch Carboxy- (C_1-C_{12}) -alkyl, Carboxycyclopentan, Carboxycyclohexan, Benzoyl, das durch Halogen, Methoxygruppen, Aminogruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_6) -Alkanolen veresterten Carboxylgruppen ein oder mehrfach substituiert sein kann, substituiert sein kann.

R_2 = Amino- (C_1-C_{12}) -Alkyl oder Amino- (C_2-C_6) -Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann. Dieser Phenylring kann selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_6) -Alkanolen veresterten

geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_6)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-gruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxy-gruppen, Benzyloxygruppen, Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, oder durch mono- bi- oder tricyclischen Amino-Aryl- oder Amino-Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O bzw. durch Carboxy- (C_1 - C_{12})-alkyl, Carboxycyclopentan, Carboxycyclohexan, Benzoyl, das durch Halogen, Methoxygruppen, Aminogruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_6)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen ein oder mehrfach substituiert sein kann, substituiert sein kann.

R_3 = H, F, OR₄, Br, NHR₄.

R_4 = Wasserstoff, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, (C_1 - C_6)-Alkyl oder Carboxy- (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann und durch ein mono- bi- oder tricyclisches Carbonyl-Aryl oder Carbonyl-Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wobei Aryl bzw. Heteroaryl selbst ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_3 - C_7)- Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_6)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen, Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann.

A = ohne Ring, aromatisch, nicht aromatisch, aromatisch heterocyclisch mit 1-2 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, nicht aromatisch heterocyclisch mit 1-2 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O.

B = CH₂

D = CH

B-D = CH=C

X = O, S, H₂

Y = S, C, Einfachbindung

Z = S, O, NR₅

R₅= Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann. Dieser Phenylring kann selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluor-methylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen Amino-gruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl Acetyl substituiert sind, substituiert sein.

Weiterhin betrifft die Erfindung die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen gemäß Formel I, die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Formel I und ihre pharmazeutische Verwendung.

Cyclosporin A (CsA) oder FK 506 sind immunsuppressive, von Pilzen stammende Naturstoffe, die den Ca²⁺-abhängigen Signalübertragungsweg in einigen Zelltypen inhibieren. In T-Zellen inhibieren beide Agentien die Transkription einer Reihe von Genen, einschließlich des Gens für IL-2, das durch Stimulierung der T-Zell-Rezeptoren (TCR) aktiviert wird. FK 506 und CsA binden beide mit hoher Affinität an lösliche Rezeptorproteine (G. Fischer et al., *Nature* **337**, 476-478, 1989; M. W. Harding et al., *Nature* **341**, 755-760, 1989). Der FK 506-Rezeptor wurde FKBP, der CsA-Rezeptor Cyclophilin (Cyp) genannt. Beide Proteine katalysieren die Isomerisierung von cis- und trans-Amidbindungsrotameren von Peptiden und werden auch häufig als Immunophiline bezeichnet.

Das Übermolekül aus CsA-Cyp bzw. FK 506-FKBP bindet Calcineurin (CN) und inhibiert dessen Phosphataseaktivität. Als zelluläres Zielmolekül von CN wurde die

cytosolische, phosphorylierte Komponente des Transkriptionsfaktors NF-AT erkannt, das bei fehlender CN-Aktivität für die Wirkung im Zellkern nicht dephosphoryliert und somit der aktive Transkriptionskomplex am IL-2-Promoter nicht angeschaltet werden kann. (M. K. Rosen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **104** (1992), 413-430; G. Fischer, *Angew. Chem.* **106** (1994), 1479-1501;

Den allergischen, asthmatischen Erkrankungen liegt eine entzündliche Reaktion zugrunde, die von T-Zellen und ihren Mediatoren gesteuert wird. Corticosteroide stellen immer noch das Mittel der Wahl in der Behandlung vieler allergischer Erkrankungen dar. Auch CsA und FK 506 erwies sich sowohl im Tierexperiment als auch in klinischen Studien beim bronchialen Asthma und zugrunde liegenden Entzündungen als günstiges Therapeutikum. Im Tierexperiment konnte die Blockade von verschiedenen Cytokinen wie IL-2, IL-4 und IL-5, die allergisch induzierte Entzündungen hervorrufen, gezeigt werden.

Trotz der Vielzahl von Ansätzen zur Identifikation neuer aktiver Immunophilin-Inhibitoren konnten bisher keine wirksameren Strukturen als CsA, FK 506, Rapamycin bzw. Derivate von diesen Naturstoffen hergestellt bzw. isoliert werden. Das hohe inhibitorische Potential von CsA, FK 506, Rapamycin wird jedoch ganz erheblich durch die mannigfaltigen Nebenwirkungen, insbesondere der Nieren und Neurotoxizität, reduziert. (N. H. Sigal et al., *J. Exp. Med.* **173**, 619-628, 1991). Hintergrund dieser Tatsache ist die Unspezifität der Wechselwirkung zwischen Immunophilin-Liganden und den zellspezifischen Bindungsproteinen. Dadurch ist die bekannte medizinisch-therapeutische Wirkung dieser Immunsuppressiva erheblich eingeschränkt. Ferner erweist sich die fehlende Selektivität der Verbindungen gerade in der Langzeittherapie als problematisch.

Ein weitere Verbindung mit immunsuppressiven Eigenschaften wurde beim Screenen von kombinatorischen Substanzmischungen aufgefunden (G. Quinkert, H. Bang und D. Reichert, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1260). Bei der dort publizierten Struktur handelt es sich um ein Indolin-2-carbonsäureamid, das bei 10 µmol eine IL-2-Proliferations-Hemmung von 77 %, bei 1 µmol eine IL-2-Proliferationshemmung von 12 % aufwies. Neue Messungen ergaben bei einer Konzentration von 10 µmol eine IL-2-abhängige Proliferationshemmung von 29 %.

Die in dieser Erfindung beschriebenen Verbindungen heben sich am C-Terminus, in ihrer optischen Reinheit der Indolincarbonsäure von der in der Publikation erwähnten Struktur deutlich ab und zeigen außerdem eine deutlich bessere antiasthmatische, antiallergische, antirheumatische, antientzündliche, antipsoriatische und immun-suppressive Wirksamkeit.

Eine Substanzklasse, die ebenfalls Indolincarbonsäure als zentralen Baustein enthält und immunsuppressive, sowie antiasthmatische Eigenschaften aufzeigt, wurde im Patent DE 196 16 509.1 beschrieben. Diese dort beschriebenen Substanzen unterscheiden sich in signifikanter Weise am N-Terminus zu den in dieser Erfindung beschriebenen Substanzen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften zu finden und durch gezielte Synthese bereitzustellen.

Eine Substanzklasse, die Immunophiline überraschenderweise spezifisch bindet, die IL-2-abhängige Proliferation, sowie die Freisetzung von TNF- α und GM-CSF inhibiert und überraschenderweise einen Ca^{++} -abhängigen Signalübertragungsweg blockiert, wird durch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I dargestellt. Diese Klasse von Verbindungen und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze weist eine hohe Affinität zu Immunophilinen wie CypA, CypB, CypC und FKBP12 auf. Außerdem inhibieren Substanzen der Formel I verschiedene Cytokinsynthesen, sowie einen Ca^{++} -abhängigen Signalübertragungsweg.

Diejenigen Verbindungen der Formel I, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und deshalb in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren getrennt werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit, von vornherein optisch aktive Ausgangsverbindungen einzusetzen, wobei dann als Endprodukt entsprechende optisch aktive bzw. diastereoisomere Verbindungen erhalten werden.

Die Erfindung umfaßt also Verbindungen der Formel I, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, die R-Form, die S-Form und R, S-Mischungen, sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereoisomeren Formen.

In Abhängigkeit der Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffe können die Verbindungen der Formel I als freie Verbindungen oder in Form ihrer Salze erhalten werden. Die erhaltenen Salze können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit Säuren, Alkali oder Ionenaustauschern in die freien Basen bzw. Säuren überführt werden.

Die so freigesetzten Verbindungen der Formel I lassen sich mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. Basen in die entsprechenden physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführen.

Sowohl die freien Basen als auch ihre Salze sind biologisch aktiv. Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder als Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure bzw. Base verabreicht werden. Die Applikation kann peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ erfolgen.

Weiter betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an wenigstens einer Verbindung der Formel I oder deren Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren bzw. Basen und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbare Träger- und Hilfsstoffe.

Als Applikationsformen eignen sich beispielsweise Tabletten oder Dragees, Kapseln, Lösungen bzw. Ampullen, Suppositorien, Pflaster oder in Inhalatoren einsetzbare Pulverzubereitungen.

Die Dosierung der vorgenannten pharmazeutischen Zubereitungen hängt vom Zustand des Patienten und von der Applikationsform ab. Die tägliche Wirkstoffdosis beträgt zwischen 0.01-100 mg pro kg Körpergewicht und Tag.

Als Beispiel für Verbindungen der Formel I seien genannt:

Beispiel 1 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 2 (2R)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 3 (2S)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 4 (2R)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 5 (2R,S)-1-[((2R,S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 6 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 7 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 8 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-pipecolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 9 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 10 (2S)-1-[(8-Chinolinyl-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-carbamid

Beispiel 11 1-[(2S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-Leucin

Beispiel 12 (S)-N_α-{(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl}carbonyl-N-(benzyloxycarbonyl)-lysinmethylester

Beispiel 13 (E)((2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)-carbonyl)-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester

Beispiel 14 (2S)-1-[((2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 15 (2S)-1-[((2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Beispiel 16 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N³-(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid

Beispiel 17 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid

Beispiel 18 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid

Beispiel 19 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid

Beispiel 20 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester

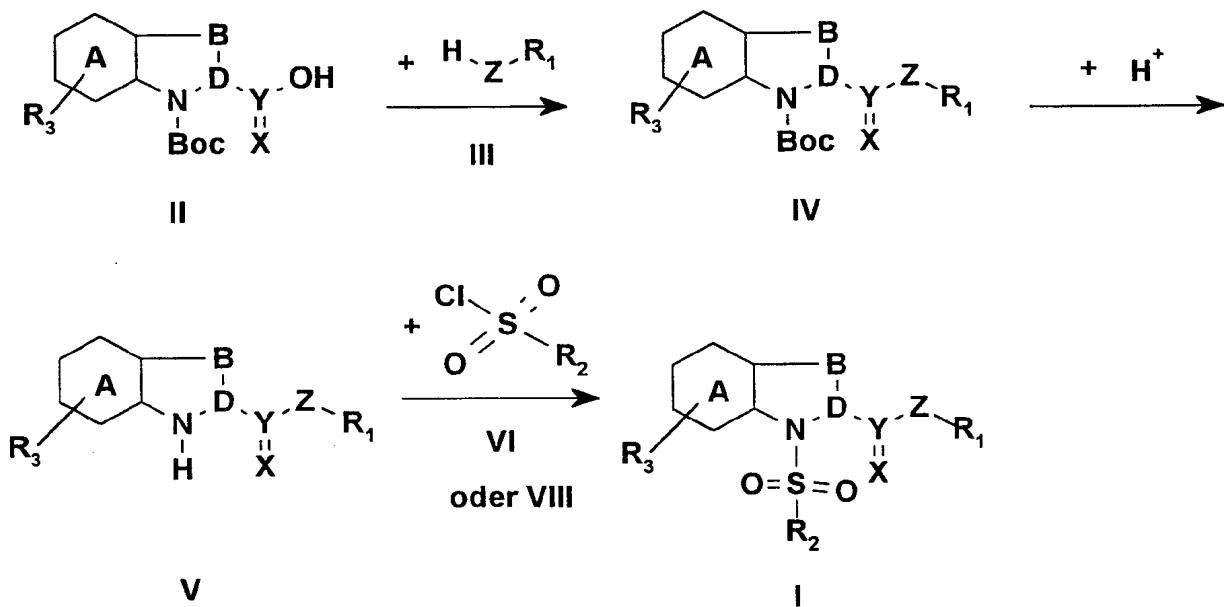
Beispiel 21 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure

Beispiel 22 (2RS)-1-({(2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl}carbonyl)indolin-2-carbonsäuremethylester

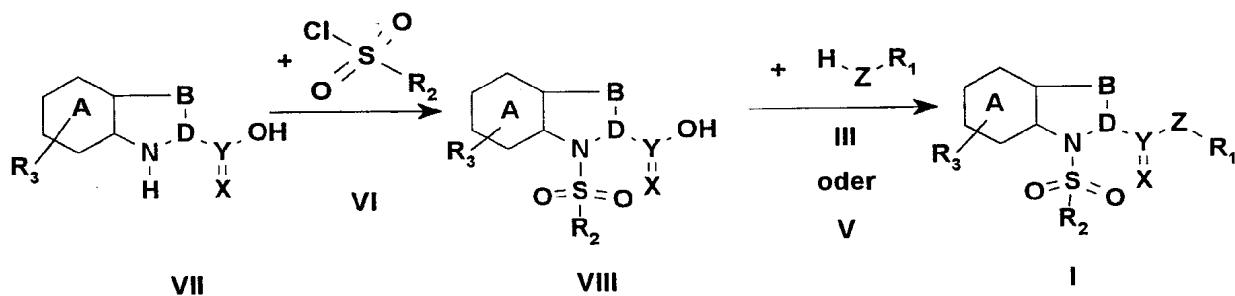
Beispiel 23 (2RS)-1-({(2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl}carbonyl)indolin-2-carbonsäure

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der Formel I nach den folgenden Verfahren hergestellt werden.

1. Verfahren:



Im ersten Verfahren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in der R₁, R₂, R₃, A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, hergestellt, indem man ein Carbonsäurederivat der Formel II, worin R₃, A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, mit einem Amin, Alkanol, Halogenverbindung oder Tosylat III zu einem Amid, Ester oder Ether IV, worin R₁, R₃, A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, umsetzt, dieses Derivat IV nach der Entschützung mit Säure zu einem Zwischenprodukt V, worin R₁, R₃, A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, umsetzt, und in einer weiterführenden Reaktion mit einer Verbindung VI, worin R₂ die genannte Bedeutung hat, oder mit einer Verbindung VIII (s. 2. Verfahren), worin R₂, R₃, A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung hat, zu der Zielverbindung I umsetzt.

2. Verfahren:

Im zweiten Verfahren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in der R_1 , R_2 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, hergestellt, indem man ein Carbonsäurederivat der Formel VII, worin R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben, mit einem Sulfonsäurechlorid VI, worin R_2 die genannte Bedeutung haben, umsetzt, und in einer weiterführenden Reaktion mit einer Verbindung III, worin R_1 die genannte Bedeutung hat, oder mit einer Verbindung V, worin R_1 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung hat, zu der Zielverbindung I umsetzt.

Zur Herstellung der physiologisch verträglichen Salze werden die Verbindungen der Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren, wie z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure oder Embonsäure, oder mit anorganisch oder anorganischen Basen in bekannter Weise umgesetzt.

Pharmazeutische Zubereitungen enthalten mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren oder Basen und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbare Träger- und Hilfsstoffe.

Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder als Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure oder Base peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ appliziert werden.

Als Applikationsformen sind beispielsweise Tabletten oder Dragees, Kapseln, Lösungen bzw. Ampullen, Suppositorien, Pflaster oder in Inhalatoren einsetzbare Pulverzubereitungen geeignet.

Die Dosierung dieser vorgenannten pharmazeutischen Zubereitungen hängt ab vom Zustand des Patienten und von der Applikationsform. Die tägliche Wirkstoffdosis beträgt zwischen 0.01-100 mg pro kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel (I) zeichnen sich durch Immunophilin-Bindung aus und hemmen deren Isomeraseaktivität. Diese Prolyl-Isomerase-Aktivität wird nach einem weltweit üblichen Enzym-Test geprüft: G. Fischer, H. Bang, A. Schellenberger, *Biochim. Biophys. Acta*, **791**, 87-97, 1984; D. H. Rich et al., *J. Med. Chem.* **38**, 4164-4170, 1995).

Ohne daß in jedem Fall die Peptidyl-cis-trans-Isomerase-Aktivität der Immunophiline beeinflußt wird, inhibieren solche Verbindungen überraschenderweise spezifisch die TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-4- bzw. IL-5-Proliferation aus Mastzellen, Makrophagen und aktivierten T-Zellen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich wie Cyclosporin A (Sandimmun[®], CsA), FK 506 bzw. Rapamycin (Tacrolimus) als Immunsuppressiva (R. Y. Calne et al., *Br. Med. J.* **282**, 934-936, 1981), zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen (R. H. Wiener et al., *Hepatology* **7**, 1025, Abst. 9, 1987; L. Fry, *J. Autoimmun.* **5**, 231-240, 1992, G. J. Feutren *J. Autoimmun.* **5**, 183-195, 1992, EP 610,743), allergischer Entzündungen (P. Zabel et al., *Lancet* 343, 1984), Antiasthmatika (C. Bachert, Atemw.- Lungenkrkh. **20**, 59, 1994), Insulin abhängiger Diabetes Mellitus (C. R. Stiller, *Science*, **223**, 1362-1367, 1984), Sepsis, als Neuroprotektivum bzw. zur Neuroregeneration bei Multipler Sklerose, Alzheimer'schen und Parkinson'schen Krankheit (US 5 614 547, JP 08 333 334, *Nature Medicine*, 3, 4, 1997), Antirheumatika, Psoriasis (SANDORMA, 4, 1995) und auch in Kombination mit bekannten Immunophilin-Liganden wie CsA, FK 506 oder Rapamycin einsetzen. (M. J. Wyvratt, N. H. Sigal, *Perspectives in Drug Discovery and Design, Immunosuppression*, 2, 1, 1994; WO 92/21313, US 5 330 993).

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Die verwendeten Abkürzungen hierzu sind:

AcOEt	Essigester
Boc	tert. Butyloxycarbonyl
(Boc) ₂ O	tert. Butyloxycarbonyl-Anhydrid
CN	Calcineurin
CsA	Cyclosporin A
Cyp	Cyclophilin
DMAP	N, N-Dimethylaminopyridin
EA	Elementaranalyse
EE	Essigester
FKBP	FK 506-Bindungsprotein
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
i. ÖPV	im Ölpumpenvakuum
Lsg.	Lösung
MeOH	Methanol
PPIase	Peptidyl-Prolin-cis-trans-Isomerase
i. RV.	im Rotationsverdampfer
i. V.	im Vakuum
RT	Raumtemperatur
rac	racemisch
ent	enantio
TFA	Trifluoressigsäure
Z	Benzylloxycarbonyl

Allgemeine Vorschrift Stufe zur Herstellung von Carbonamiden der allgemeinen Formel IV:

(3,3 mmol) der Boc-geschützten Carbonsäure, 1 eq (3,3 mmol) des entsprechenden Amines und 1.5 eq (4,9 mol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumjodid und 2.5 eq (8,1 mmol, 1,13 ml) TEA wurden zusammen in DCM gelöst oder suspendiert, 30 min gerührt und 6h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in AcOEt aufgenommen. Diese Suspension wurde je zweimal mit wässriger KHSO_4 -Lsg., mit wässriger NaOH-Lsg. und einmal mit wässriger, ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und durch Chromatographie an Kieselgel mit AcOEt/Hexan- oder mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Gemischen aufgereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Sulfonamiden der allgemeinen Formel VIII:

100 mmol der Aminosäure wurde in Wasser suspendiert und mit 300 mmol NaOH und mit 110 mmol Sulfonsäurechlorid versetzt und 4 h lang auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit wässriger 2N HCl angesäuert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

4.7 mmol Boc-geschützte Carbonamide der allgemeinen Formel IV wurden in DCM/TFA 4:1 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lsgm. und überschüssige TFA wurden i.V. entfernt. Der ölige Rückstand wurde mit einem (7 mmol) Sulfonamid der allgemeinen Formel VI, mit 11.7 mmol TEA und 7.7 mmol Mukaiyama Reagenz in 120 ml DCM 24 h lang bei 35°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in AcOEt aufgenommen. Diese Suspension wurde je zweimal mit wässriger KHSO_4 -Lsg., mit wässriger NaOH-Lsg. und einmal mit wässriger ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und durch Chromatographie an Kieselgel mit AcOEt/Hexan- oder mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Gemischen aufgereinigt.

Nach diesen allgemeinen Vorschriften wurden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt:

Beispiel 1 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 224-227 °C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.35.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.01 (s, 3H); 3.08 (s, 3H); 3.09-3.83 (m, 8H); 4.70-5.45 (m, 2H); 6.93-7.41 (m, 7H); 7.62-8.16 (m, 5H), 8.45-8.73 (m, 1H), 10.44 (s, 1H).

EA: ber. für $C_{29}H_{30}N_4O_6S$ C 61.91 H 5.37 N 9.96;
gef.: C 60.42 H 5.15 N 9.64.

Beispiel 2 (2R)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 223-227 °C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.35.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.0 (s, 3H); 3.09 (s, 3H); 3.10-3.70 (m, 8H); 4.77-5.51 (m, 2H); 6.89-7.39 (m, 7H); 7.60-8.21 (m, 5H), 8.31-8.59 (m, 1H), 10.39(s, 1H).

MS (ESI⁺): ber. für C₂₉H₃₀N₄O₆S, M = 562.65; gef.: M⁺ = 563.72.

Beispiel 3 (2S)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 224-227 °C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.35.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.02 (s, 3H); 3.00 (s, 3H); 3.15-3.80 (m, 8H); 4.72-5.40 (m, 2H); 6.98-7.44 (m, 7H); 7.66-8.22 (m, 5H), 8.48-8.70 (m, 1H), 10.52 (s, 1H).

MS (ESI⁺): ber. für C₂₉H₃₀N₄O₆S, M = 562.65; gef.: M⁺ = 563.71.

Beispiel 4 (2R)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 221-225 °C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.35.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.08 (s, 3H); 3.00 (s, 3H); 3.11-3.76 (m, 8H); 4.72-5.39 (m, 2H); 6.88-7.47 (m, 7H); 7.62-8.17 (m, 5H), 8.41-8.68 (m, 1H), 10.43 (s, 1H).

MS (ESI⁺): ber. für C₂₉H₃₀N₄O₆S M = 562.65 gef.: M⁺ = 563.7.

Beispiel 5 (2R,S)-1-[((2R,S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 220-225 °C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.35.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.05 (s, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.06-3.75 (m, 8H); 4.72-5.40 (m, 2H); 6.91-7.41 (m, 7H); 7.68-8.26 (m, 5H), 8.46-8.79 (m, 1H), 10.41 (s, 1H).

EA: ber. für $C_{29}H_{30}N_4O_6S \times 1/4 H_2O$ (567.15) C 61.41 H 5.42 N 9.87;
 gef.: C 61.23 H 5.51 N 9.63.

Beispiel 6 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxethyl)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.16.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.0 (s, 3H); 3.02-3.8 (m, 8H); 4.72-5.35 (m, 2H); 6.15 (s, NH₂); 6.91-7.41 (m, 7H); 7.68-8.26 (m, 5H), 8.3-8.7 (m, 1H).

Beispiel 7 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.12.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 1.7 (*m*, 2H); 1.9 (*m*, 2H); 2.05 (*s*, 3H); 3.0-3.74 (*m*, 6H); 4.5 (*m*, 1H); 5.1 (*m*, 1H); 6.05 (*s*, NH₂); 7.0-7.65 (*m*, 7H); 8.2 (*m*, 1H).

Beispiel 8 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-4-piperidinyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.14.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 1.55 (*m*, 2H); 1.85 (*m*, 2H); 2.03 (*s*, 3H); 2.3-2.4 (*m*, 2H); 2.85-3.65 (*m*, 6H); 4.1 (*m*, 1H); 5.15 (*m*, 1H); 6.05 (*s*, NH₂); 7.0-7.65 (*m*, 8H); 8.4 (*m*, 1H).

Beispiel 9 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.42.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 1.7 (*m*, 2H); 1.9 (*m*, 2H); 2.05 (*s*, 3H); 3.0-3.74 (*m*, 6H); 4.54 (*m*, 1H); 5.1 (*m*, 1H); 7.0-7.75 (*m*, 8H); 8.25 (*m*, 1H).

Beispiel 10 (2S)-1-[(8-Chinolinyl-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.46.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 3.08 (s, 3H); 3.09-3.83 (m, 4H); 6.15 (m, 1H); 6.65-8.65 (m, 10H); 9.15 (s, 1H).

Beispiel 11 1-[(2S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-Leucin

MS (ESI⁺): ber. für C₂₃H₂₇N₄O₅S, M = 471.56; gef.: M⁺ = 471.9, M⁺+Na⁺ = 495.3

Beispiel 12 (S)-N_α-(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl}carbonyl-N_ε-(benzyloxycarbonyl)-lysinmethylester

Schmp.: 189-192 °C (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95:5, $R_f = 0.3$.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 1.2-1.45 (*m*, 4H); 1.6-1.76 (*m*, 2H); 2.08 (*s*, 3H); 2.78-3.21 (*m*, 5H); 3.63 (*s*, 3H); 4.25 (*m*, 1H); 4.8-4.92 (*m*, 1H); 5.02 (*s*, 2H); 6.93-7.45 (*m*, 9H); 7.65-7.75 (*m*, 4H); 8.40 (*m*, 1H); 10.33 (*s*, 1H)

EA: ber. für C₃₂H₃₆N₄O₈S (636.83): C 60.36 H 5.70 N 8.8;

gef.: C 60.27 H 5.93 N 8.92

Beispiel 13 (E)-{(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl}-carbonyl)-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester

Schmp.: 167-171 °C (AcOEt)

DC: DCM/MeOH 95:5 R_f 0.63.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 2.11 (s, 3H); 3.05-3.11 (m, 1H); 3.27-3.36 (m, 1H); 3.71 (s, 3H); 4.95 (dd, $J_1 = 4.1$, $J_2 = 13$, 1H); 6.68 (d, $J = 16.1$, 1H), 7.00-7.83 (m, 12H); 10.37 (s 1H); 10.48 (s, 1H).

EA: ber. für $C_{27}H_{25}N_3O_6S \times 1/8 H_2O$ (521.83): **C** 62.14 **H** 4.87 **N** 8.01;
gef.: **C** 62.28 **H** 5.10 **N** 7.72

Beispiel 14 (2S)-1-[((2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.35.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.05 (s, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.0-3.7 (m, 8H); 4.8-5.2 (m, 2H); 6.93-7.41 (m, 7H); 7.7-8.4 (m, 9H).

Beispiel 15 (2S)-1-[(2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

Schmp.: 224-227 °C (Zers.) (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.35.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.0 (s, 3H); 3.06 (s, 3H); 3.1-3.8 (m, 8H); 4.75-5.5 (m, 2H); 6.93-7.41 (m, 7H); 7.7-8.4 (m, 9H).

Beispiel 16 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N³-(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.26.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 1.95 (*m*, 2H); 2.3 (*s*, 3H); 3.1 (*m*, 2H); 4.05 (*m*, 2H); 4.64 (*m*, 1H); 5.1 (*m*, 1H); 6.9-7.85 (*m*, 15H); 8.2 (*m*, 1H).

Beispiel 17 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.24.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 1.5-1.7 (*m*, 4H); 1.9 (*m*, 4H); 2.25 (*s*, 3H); 2.75 (*m*, 2H); 3.65 (*m*, 2H); 4.72-5.35 (*m*, 2H); 6.91-7.71 (*m*, 12H); 8.4 (*m*, 1H).

Beispiel 18 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-
(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.19.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.2 (s, 3H); 2.6 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 4.72-5.35 (m, 2H); 6.85-7.9 (m, 12H); 8.4 (m, 1H).

Beispiel 19 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.24.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.4 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 4.72-5.35 (m, 2H); 6.85-8.1 (m, 16H); 8.4 (m, 1H).

Beispiel 20 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester

Schmp.: 172-176 °C (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95:5; R_f 0.44.

¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 2.22 (s, 3H); 3.0-3.22 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.63 (dd, *J*₁ = 15.2, *J*₂ = 5.3, 1H); 6.88-7.31 (m, 4H); 7.52-7.70 (dd, *J*₁ = 8.9, *J*₂ = 8.9, 4H), 7.93 (s, 1H).

EA: ber. für $C_{18}H_{18}N_2O_5S \times \frac{1}{4} H_2O$ (374.42) C 57.74 H 4.84 N 7.48;

gef.: C 56.82 H 4.99 N

7.15.

Beispiel 21 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure

Schmp.: 198-202 °C.

DC: DCM/MeOH 95:5, 1 % HoAc; R_f 0.20.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.08 (s, 3H); 2.97-3.34 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.86-4.92 (dd, *J* = 15.5, 5.4, 1H); 6.95-7.36 (m, 4H); 7.67-7.78 (dd, *J* = 9.0, 9.0, 4H), 10.33 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

Beispiel 22 (2RS)-1-((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäuremethylester

Schmp.: 213-215 °C (AcOEt/PE).

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.31.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 2.07 (s, 3H); 3.02-3.46 (m, 4H); 3.76 (s, 3H); 5.18-5.69 (m, 2H); 6.95-7.40 (m, 7H); 7.71 (s, 4H), 10.33 (s, 1H).

EA: ber. für $C_{27}H_{25}N_3O_6S \times 1 H_2O$ (537.59) **C** 60.32 **H** 5.09 **N** 7.82;
qef.: **C** 60.13 **H** 4.89 **N** 7.62.

Beispiel 23 (2RS)-1-((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäure

Schmp.: 190-192 °C.

DC: DCM/MeOH 95:5, R_f 0.23.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 2.07 (s, 3H); 3.03-3.70 (m, 4H); 5.05-5.70 (m, 2H); 6.96-7.53 (m, 7H); 7.72 (4H), 7.95-8.09 (m, 1H), 10.35 (s, 1H).

EA: ber. für $C_{26}H_{23}N_3O_6S \times 1/2 H_2O$ (514.56) C 60.69 H 4.70 N 8.17;
gef.: C 60.64 H 4.81 N 8.03

Die aufgeführten Beispiele 1-23 erwiesen sich überraschenderweise als stark bindende Immunophilin-Modulatoren, die als trägerfixierte Formel geeignet und in der Lage sind, pathogen wirkende Immunophiline aus Flüssigkeiten, insbesonders Körperflüssigkeiten, zu binden.

Zum Auffinden von stark bindenden Cyp B bzw. FKBP-Liganden der Formel I wurden die immobilisierten Liganden einem SDS-PAGE mit Zellhomogenat unterzogen. Trägerfixierte Liganden, die eine besondere Affinität gegenüber den Immunophilinen aufweisen, binden diese spezifisch mit einer hohen Affinität.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel (I) zeichnen sich durch Immunophilin-Bindung aus und hemmen deren Peptidyl-Prolyl-cis-trans-Isomerase (PPIase)-Aktivität. Für das Eingangsscreening (1 µmol/l Substanz) wird die Inhibition des humanen Cyclophilin B im PPIase-Test bestimmt. Diese PPIase-Aktivität wird nach einem weltweit üblichen Enzym-Test geprüft: G. Fischer, H. Bang, C. Mech, *Biomed. Biochim. Acta*, **43**, 1101-1111; G. Fischer, H. Bang, A. Schellenberger, *Biochim. Biophys. Acta*, **791**, 87-97, 1984; D. H. Rich et al., *J. Med. Chem.* **38**, 4164-4170, 1995).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden zusammen mit 10 nmol Cyp B für 15 min. bei 4°C präinkubiert. Die Enzymreaktion wird nach Zugabe von Chymotrypsin und HEPES-Puffer mit dem Testpeptid Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-Nan gestartet. Anschließend wird die Extinktionsänderung bei 390 nm verfolgt und ausgewertet. Die photometrisch ermittelte Extinktionsänderung resultiert aus zwei Teilreaktionen: a) die schnelle chymotryptische Spaltung des trans-Peptides; b) die nicht-enzymatische cis-trans-Isomerisierung, die durch Cyclophilin katalysiert ist. Die entsprechende PPIase-Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1:

Verbindung [10 µmol]	Inhibition [%]
Beispiel 1: (2S)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40
Beispiel 2: (2R)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40
Beispiel 3 (2S)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40
Beispiel 4 (2R)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	60
Beispiel 5 (2R,S)-1-[((2R,S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	20-40
Beispiel 6 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40

Beispiel 7 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40
Beispiel 8 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-pipecolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40-60
Beispiel 9 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	40-60
Beispiel 10 (2S)-1-[(8-Chinoliny1-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	20-40
Beispiel 11 1-[(2S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-Leucin	40
Beispiel 12 (S)-N _u -{(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl}carbonyl-N _u -(benzyloxycarbonyl)-lysine-methylester	60
Beispiel 13 (E)-{(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl}-carbonyl]-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester	0-20
Beispiel 14 (2S)-1-[((2S)-1-(1-Naphthaliny1sulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	20
Beispiel 15 (2S)-1-[((2S)-1-(2-Naphthaliny1sulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	20
Beispiel 16 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N ³ -(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid	20-40
Beispiel 17 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N ² -(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid	40
Beispiel 18 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N ² -(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid	40
Beispiel 19 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid	40
Beispiel 20 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-carbonsäuremethylester	0-20
Beispiel 21 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-carbonsäure	0-20
Beispiel 22 (2RS)-1-((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl)carbonyl)-indolin-2-carbonsäuremethylester	30
Beispiel 23 (2RS)-1-((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl)carbonyl)-indolin-2-carbonsäure	0-20

Für die bekannten immunsuppressiven Effekte von CsA scheint die Bildung des Übermoleküles aus CsA-Cyp B-Calcineurin (Ca^{2+} -abhängige Phosphatase) verantwortlich zu sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden für die Untersuchung auf die Wechselwirkung mit diesem Übermolekül aus CsA-Cyp B beziehungsweise CsA-Cyp B-Calcineurin mit

Zellhomogenate einer humanen T-Zelllinie mit ^3H -CsA (100 nmol) inkubiert. Nach der Gelfiltration an Superose 12 wurde die Radioaktivität der eluierten Fraktionen gemessen und mit der unbehandelten Kontrolle verglichen. Die entsprechende Verdrängung von ^3H -CsA durch die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I aus dem Übermolekül Cyp B-CsA und Cyp-CsA-Calcineurin ist in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2:

Verbindung [10 μmol]	Verdrängung aus Cyp-CsA in [%]	Verdrängung aus Cyp-CsA-CaN in [%]
Beispiel 1: (2S)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	30	-85
Beispiel 2: (2R)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-80
Beispiel 3 (2S)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-75
Beispiel 4 (2R)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-68
Beispiel 5 (2R,S)-1-[((2R,S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	10	-73
Beispiel 6 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	50	-59
Beispiel 7 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-proyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	45	-65
Beispiel 8 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-pipecolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	42	-81
Beispiel 9 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-proyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	39	-64
Beispiel 10 (2S)-1-[(8-Chinolinyl-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-carbamid	15	-54

Beispiel 11 1-[(2S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-Leucin	8	12
Beispiel 12 (S)-N _α -{[(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl]carbonyl-N _ε -(benzyloxycarbonyl)-lysine-methylester}	27	14
Beispiel 13 (E){[(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl]-carbonyl)-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester}		19
Beispiel 14 (2S)-1-[(2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-51
Beispiel 15 (2S)-1-[(2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid		-48
Beispiel 16 (2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N ³ -(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid	41	-46
Beispiel 17 (2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N ² -(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid	39	-52
Beispiel 18 (2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N ² -(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid	34	-53
Beispiel 19 (2S)-1-[(2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid	42	-49
Beispiel 20 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester	4	18
Beispiel 21 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure	3	5
Beispiel 22 (2RS)-1-[(2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl]carbonyl)indolin-2-carbonsäuremethylester	2	8
Beispiel 23 (2RS)-1-[(2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl]carbonyl)indolin-2-carbonsäure	4	12

Der II-2-Proliferationstest beruht auf dem Einbau von ³H-Thymidin in mit OKT-3 (humane anti-CD-3-Antikörper) stimulierten T-Zellen und wird folgendermaßen durchgeführt:

100000 T-Zellen werden in 150 µl Kulturmedium pro Well in Mikrotiterplatten ausgesät, durch Zugabe von OKT-3 (1 µg/ml) stimuliert und für 45 h mit jeweils einer der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I inkubiert. Nach

dieser Inkubationszeit werden in jedes Well 10 µl der ^3H -Thymidin-Lösung (0.5. µCi) pipettiert. Danach wird 6 h bei 37°C in einer 5%-igen CO₂-Atmosphäre inkubiert. Nach dem Ernten der Zellen wird die Radioaktivität im β -Counter quantifiziert. Die entsprechende CD3-induzierte Proliferationshemmung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3:

Verbindung [10 µmol]	CD3-induzierte Proliferations-Hemmung in [%]
Beispiel 1: (2S)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	83
Beispiel 2: (2R)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	85
Beispiel 3 (2S)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	84
Beispiel 4 (2R)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	85
Beispiel 5 (2R,S)-1-[((2R,S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	85
Beispiel 6 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	84
Beispiel 7 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	79
Beispiel 8 (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-pipecolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	71
Beispiel 9 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	75
Beispiel 10 (2S)-1-[(8-Chinolinyl-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-carbamid	59
Beispiel 11 1-[(2S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-Leucin	61
Beispiel 12 (S)-N _α -{(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl}carbonyl-N _c -(benzyloxycarbonyl)-lysine-methylester	79
Beispiel 13 (E){(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl}-carbonyl)-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester	46

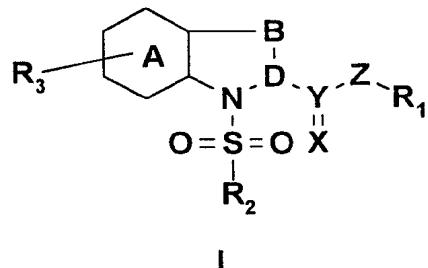
Beispiel 14 (2S)-1-[((2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	48
Beispiel 15 (2S)-1-[((2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid	56
Beispiel 16 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N ³ -(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid	54
Beispiel 17 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N ² -(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid	57
Beispiel 18 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N ² -(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid	59
Beispiel 19 (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid	64
Beispiel 20 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester	15
Beispiel 21 (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure	12
Beispiel 22 (2RS)-1-((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäuremethylester	43
Beispiel 23 (2RS)-1-((2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl)carbonyl)indolin-2-carbonsäure	46

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen wie CsA, FK 506 beziehungsweise Rapamycin im Tierexperiment die Blockade von Cytokinen wie TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-4 und IL-5, die im Krankheitsfalle die allergisch induzierten Entzündungen hervorrufen.

Zur Bestimmung der Zellteilungshemmung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden 50000 humane Tumorzellen in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I 48 h lang kultiviert, mit 10 μ l gelbem Tetrazolium-Salz-Lösung (MTT) versehen und weitere 4 h bei 37 °C in einer CO₂-Atmosphäre inkubiert. Die resultierende violette Färbung wurde photometrisch bei 570 nm analysiert. Nach Zugabe von je 100 μ l SDS-Lösung wurde nach über Nacht-Inkubation die Färbung photometrisch quantifiziert. Eine allgemeine Zelltoxizität der erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel I konnte nicht festgestellt werden.

Patentansprüche

1. Neue spezifische Immunophilin-Liganden der Formel I



worin die Reste R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y, Z, A, B, und D folgende Bedeutung haben:

R₁ Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring kann selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-gruppen, Trifluor-methylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxy-gruppen, Benzyloxygruppen Amino-gruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann,

R₁ kann außerdem der Aminrest von folgenden Aminosäuremethylestern sein: Histidin, Leucin, Valin, Serin(Bzl), Threonin, Pipecolinsäure, 4-Piperidincarbonsäure, 3-Piperidincarbonsäure, ε-NH₂-Lysin, ε-Z-NH-Lysin, ε-(2Cl-Z)-NH-Lysin, 2-Pyridylalanin, Phenylalanin, Tryptophan, Glutaminsäure, Arginin(Tos), Asparagin, Citrullin, Homocitrullin, Ornithin, Thiazolcarbonsäure, Prolin, 2-Indolin-carbonsäure, Octahydronaphthalincarbonsäure, Tetrahydroisochinolincarbonsäure, 5-Aminovaleriansäure, 8-Aminoctansäure;

R_2 = Wasserstoff, (C_1 - C_{12})-Alkyl oder (C_2 - C_6)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_6)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-gruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxy-gruppen, Benzyloxygruppen Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, oder durch mono- bi- oder tricyclisches Aryl- oder Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O bzw. durch Carboxy-(C_1 - C_{12})-alkyl, Carboxycyclopentan, Carboxycyclohexan, Benzoyl, das durch Halogen, Methoxygruppen, Aminogruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_6)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen ein oder mehrfach substituiert sein kann, substituiert sein kann,

R_2 = Amino-(C_1 - C_{12})-Alkyl oder Amino-(C_2 - C_6)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyridin, Isochinolin, Chinolin, Pyrimidin, Oxazol, Oxadiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrol, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C_1 - C_6)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoyl-gruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxy-gruppen, Benzyloxygruppen, Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, oder durch mono- bi- oder tricyclisches Amino-Aryl- oder Amino-

Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O bzw. durch Carboxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, Carboxycyclopentan, Carboxycyclohexan, Benzoyl, das durch Halogen, Methoxygruppen, Aminogruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen ein oder mehrfach substituiert sein kann, substituiert sein kann;

R₃ = H, F, OR₄, Br, NHR₄;

R₄ = Wasserstoff, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder Carboxy-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann und durch ein mono- bi- oder tricyclisches Carbonyl-Aryl oder Carbonyl-Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wobei Aryl bzw. Heteroaryl selbst ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen, Aminogruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl, Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann;

A = ohne Ring, aromatisch, nicht aromatisch, aromatisch heterocyclisch mit 1-2 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, nicht aromatisch heterocyclisch mit 1-2 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O;

B = CH₂;

D = CH;

B-D = CH=C;

X = O, S, H₂;

Y = S, C, Einfachbindung;

Z = S, O, NR₅;

R₅ = Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkyloxygruppen, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist und durch ein mono- oder bicyclisches Heteroaryl mit 1-4 Heteroatomen, vorzugsweise N, S, O, wie

Morpholin, Piperazin, Piperidin, Indol, Indazol, Phthalazine, Thiophen, Furan, Imidazol, ein- oder mehrfach durch einen Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring selbst ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Trifluor-methylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen Amino-gruppen, die selbst wieder durch Benzyl, Benzoyl Acetyl substituiert sind, substituiert sein kann.

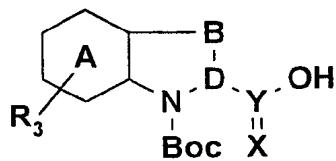
2. (2S)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
3. (2R)-1-[((2S)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
4. (2S)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
5. (2R)-1-[((2R)-1-(4-Acetylamino)-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
6. (2R,S)-1-[((2R,S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
7. (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
8. (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-prolyl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
9. (2S)-1-[((2S)-1-(4-amino-phenylsulfonyl)-pipecolyl]-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid

10. (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-prolyl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
11. (2S)-1-[(8-Chinolinyl-sulfonyl)]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-carbamid
12. 1-[(2S)-1-(4-Acetylamino-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl]-carbonyl]-N-Leucin
13. (S)-N_α-{(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]-indolin-2-yl}carbonyl-N_ε-(benzyloxycarbonyl)-lysine-methylester
14. (E){(2S)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl}-carbonyl)-4-(aminophenyl)acrylsäuremethylester
15. (2S)-1-[((2S)-1-(1-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
16. (2S)-1-[((2S)-1-(2-Naphthalinylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N-(2-Methoxyethyl)-indolin-2-carbamid
17. (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N³-(N-propylimidazol)-indolin-2-carbamid
18. (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-(N-ethylmorpholin)-indolin-2-carbamid
19. (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-N²-(ethyl-2-pyridin)-indolin-2-carbamid
20. (2S)-1-[((2S)-1-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-indolin-2-yl)-carbonyl]-(-4-pyridin)-indolin-2-carbamid
21. (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäuremethylester

22. (2R)-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-carbonsäure
23. (2RS)-1-({(2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl}carbonyl)indolin-2-carbonsäuremethylester
24. (2RS)-1-({(2RS)-1-[4-(Acetylamino)phenylsulfonyl]indolin-2-yl}carbonyl)indolin-2-carbonsäure
25. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Herstellung eines fertigen Arzneimittels.
26. Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 24 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiasthmatischer, antipsoriatischer und immunsuppressiver Wirkung zur Behandlung von immunologisch, autoimmunen sowie neurodegenerativen Erkrankungen, sowie mit Entzündung einhergehenden Krankheiten, wie Asthma, Rhinitis, Psoriasis, Rheuma, Verhinderung von Abstoßungsreaktionen bei Trans-plantationen und Collitis Ulcerosa oder in Kombination mit therapeutisch bekannten Antiasthmatisika, Antirheumatika bzw. Immunsuppressiva.
27. Trägerfixierte Formen, enthaltend Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Anwendung, pathogen wirkende Immunophiline aus Flüssigkeiten, insbesonders Körperflüssigkeiten, zu binden.
28. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.
29. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form bringt.

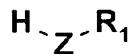
30. Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 29 in Form von Tabletten oder Dragees, Kapseln, Lösungen beziehungsweise Ampullen, Suppositorien, Pflastern oder in Inhalatoren einsetzbaren Flüssig- oder Pulverzubereitungen.

31. Verfahren zur Herstellung von neuen spezifischen Immunophilin-Liganden der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R₁, R₂, R₃, X, Y, Z, A, B und D die im Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäurederivat der Formel II, worin R₃, A, B, D, X und Y die genannte Bedeutung haben,



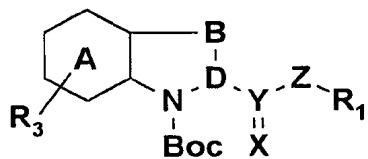
II

mit einem Amin, Alkanol, Halogenverbindung oder Tosylat III, worin R₁ und Z die genannte Bedeutung haben,



III

zu einem Amid, Ester oder Ether IV, worin R₁, R₃, A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben,

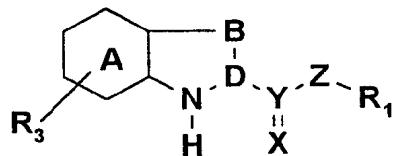


IV

umsetzt, das Derivat IV mit einer Säure zu einer Verbindung V umsetzt, worin

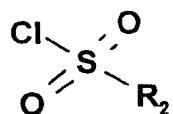
-34-

R_1 , R_3 , A, B, D, X, Y und Z die genannte Bedeutung haben,



V

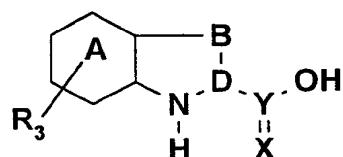
anschließend diese Verbindung V mit einem Sulfonsäurechlorid VI, worin R_2 die genannte Bedeutung hat



VI

zu der Zielverbindung I umsetzt.

32. Verfahren zur Herstellung von neuen spezifischen Immunophilin-Liganden der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R_1 , R_2 , R_3 , X, Y, Z, A, B und D die im Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäurederivat der Formel II, worin R_3 , A, B, D, X und Y die genannte Bedeutung haben,

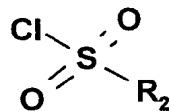


VII

mit einem Sulfonsäurechlorid VI, worin R_2 die genannte Bedeutung hat,

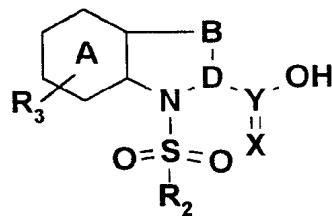
-35-

mit einem Sulfonsäurechlorid VI, worin R_2 die genannte Bedeutung hat,



VI

zu einem Sulfonamid der Formel VIII, worin R_2 , R_3 , A, B, D, X und Y die genannte Bedeutung haben, umgesetzt,



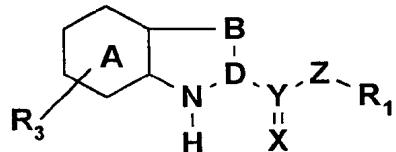
VIII

und in einer weiterführenden Reaktion mit einer Verbindung III, worin R_1 und Z die genannte Bedeutung haben, oder



III

mit einer Verbindung V, worin R_1 , R_3 , X, Y, Z, A, B und D die genannte Bedeutung haben,



V

zu der Zielverbindung I umgesetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte... ial Application No
PCT/EP 98/05300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/42 C07D401/12 C07D403/06 A61K31/40 A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ³	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 21313 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 10 December 1992 cited in the application see page 17 - page 20; claims 1,7,8,10-14 ---	1,25-30
X	A. NUHRICH ET AL.: TETRAHEDRON, vol. 47, no. 18/19, 1991, pages 3075-88, XP002086975 See page 3077, compounds 23, 24, 31 and 32 ---	1
Y	WO 96 40633 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 19 December 1996 see abstract; claims 1,7 & US 5 614 547 A cited in the application ---	1,25,28 -/--

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

³ Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 1998

Date of mailing of the international search report

22/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/05300

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 330 993 A (D. M. ARMISTEAD ET AL.) 19 July 1994 cited in the application see abstract; claim 1 ---	1,25,28
Y	G. FISCHER: ANGEWANDTE CHEMIE, vol. 106, 1994, pages 1479-1501, XP002086976 cited in the application See page 1494, left-hand column, compounds A and B; right-hand column, lines 13-22 ---	1
A,P	DE 196 16 509 A (ASTA MEDICA AG) 15 January 1998 cited in the application see claims 1,13-18 ---	1,25-30
A	EP 0 610 743 A (MILES INC.) 17 August 1994 cited in the application see claims 1,4 -----	1,25,28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9221313	A 10-12-1992	AU 2185092	A	08-01-1993
		CA 2102178	A	25-11-1992
		EP 0587756	A	23-03-1994
		JP 6508141	T	14-09-1994
		MX 9202466	A	30-06-1994
WO 9640633	A 19-12-1996	US 5614547	A	25-03-1997
		AU 6106296	A	30-12-1996
		CA 2206799	A	19-12-1996
		CH 688775	A	13-03-1998
		CZ 9702330	A	17-12-1997
		DE 19680256	T	19-06-1997
		DK 125796	A	19-12-1996
		EP 0769006	A	23-04-1997
		FI 964328	A	30-12-1996
		GB 2305176	A	02-04-1997
		GB 2324527	A	28-10-1998
		GB 2325230	A	18-11-1998
		JP 8333334	A	17-12-1996
		LT 98001	A	25-11-1998
		LU 88833	A	15-01-1997
		LV 11991	A	20-03-1998
		LV 11991	B	20-07-1998
		NO 974213	A	04-12-1997
		PL 323300	A	16-03-1998
		SE 9604098	A	08-12-1996
		US 5795908	A	18-08-1998
US 5330993	A 19-07-1994	US 5192773	A	09-03-1993
		US 5516797	A	14-05-1996
		AT 159247	T	15-11-1997
		AU 692915	B	18-06-1998
		AU 3309395	A	11-01-1996
		AU 660623	B	06-07-1995
		AU 8285591	A	23-01-1992
		CA 2086428	A	03-01-1992
		DE 69127970	D	20-11-1997
		DE 69127970	T	05-03-1998
		DK 537269	T	02-06-1998
		EP 0537269	A	21-04-1993
		ES 2109269	T	16-01-1998
		GR 3025918	T	30-04-1998
		JP 6501457	T	17-02-1994
		SG 49663	A	15-06-1998
		US 5665774	A	09-09-1997
		WO 9200278	A	09-01-1992
		US 5622970	A	22-04-1997
DE 19616509	A 15-01-1998	AU 2508297	A	19-11-1997
		CA 2203466	A	25-10-1997
		WO 9741148	A	06-11-1997
EP 610743	A 17-08-1994	US 5385918	A	31-01-1995
		AT 170867	T	15-09-1998
		CA 2115221	A	10-08-1994
		DE 69413085	D	15-10-1998
		ES 2119912	T	16-10-1998
		JP 6234737	A	23-08-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 610743	A	US 5686469 A	11-11-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/05300

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D209/42 C07D401/12 C07D403/06 A61K31/40 A61K31/47

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 92 21313 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 10. Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 17 - Seite 20; Ansprüche 1,7,8,10-14 ---	1,25-30
X	A. NUHRICH ET AL.: TETRAHEDRON, Bd. 47, Nr. 18/19, 1991, Seiten 3075-88, XP002086975 siehe Seite 3077, Verbindungen 23, 24, 31 und 32 ---	1
Y	WO 96 40633 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 19. Dezember 1996 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1,7 & US 5 614 547 A in der Anmeldung erwähnt ---	1,25,28 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

8. Dezember 1998

22/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05300

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 330 993 A (D. M. ARMISTEAD ET AL.) 19. Juli 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung; Anspruch 1 ----	1,25,28
Y	G. FISCHER: ANGEWANDTE CHEMIE, Bd. 106, 1994, Seiten 1479-1501, XP002086976 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1494, linke Spalte, Verbindungen A und B; rechte Spalte, Zeilen 13-23 ----	1
A,P	DE 196 16 509 A (ASTA MEDICA AG) 15. Januar 1998 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,13-18 ----	1,25-30
A	EP 0 610 743 A (MILES INC.) 17. August 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,4 ----	1,25,28

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/05300

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9221313	A	10-12-1992	AU	2185092 A	08-01-1993
			CA	2102178 A	25-11-1992
			EP	0587756 A	23-03-1994
			JP	6508141 T	14-09-1994
			MX	9202466 A	30-06-1994
WO 9640633	A	19-12-1996	US	5614547 A	25-03-1997
			AU	6106296 A	30-12-1996
			CA	2206799 A	19-12-1996
			CH	688775 A	13-03-1998
			CZ	9702330 A	17-12-1997
			DE	19680256 T	19-06-1997
			DK	125796 A	19-12-1996
			EP	0769006 A	23-04-1997
			FI	964328 A	30-12-1996
			GB	2305176 A	02-04-1997
			GB	2324527 A	28-10-1998
			GB	2325230 A	18-11-1998
			JP	8333334 A	17-12-1996
			LT	98001 A	25-11-1998
			LU	88833 A	15-01-1997
			LV	11991 A	20-03-1998
			LV	11991 B	20-07-1998
			NO	974213 A	04-12-1997
			PL	323300 A	16-03-1998
			SE	9604098 A	08-12-1996
			US	5795908 A	18-08-1998
US 5330993	A	19-07-1994	US	5192773 A	09-03-1993
			US	5516797 A	14-05-1996
			AT	159247 T	15-11-1997
			AU	692915 B	18-06-1998
			AU	3309395 A	11-01-1996
			AU	660623 B	06-07-1995
			AU	8285591 A	23-01-1992
			CA	2086428 A	03-01-1992
			DE	69127970 D	20-11-1997
			DE	69127970 T	05-03-1998
			DK	537269 T	02-06-1998
			EP	0537269 A	21-04-1993
			ES	2109269 T	16-01-1998
			GR	3025918 T	30-04-1998
			JP	6501457 T	17-02-1994
			SG	49663 A	15-06-1998
			US	5665774 A	09-09-1997
			WO	9200278 A	09-01-1992
			US	5622970 A	22-04-1997
DE 19616509	A	15-01-1998	AU	2508297 A	19-11-1997
			CA	2203466 A	25-10-1997
			WO	9741148 A	06-11-1997
EP 610743	A	17-08-1994	US	5385918 A	31-01-1995
			AT	170867 T	15-09-1998
			CA	2115221 A	10-08-1994
			DE	69413085 D	15-10-1998
			ES	2119912 T	16-10-1998
			JP	6234737 A	23-08-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/05300

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 610743 A	US	5686469 A	11-11-1997